原爆病院シリーズ　1．原爆の人体影響の今

日本赤十字社長崎原爆病院院長　**朝長万左男**、皮膚科部長　**鳥山　史**

原爆病院のこれまで

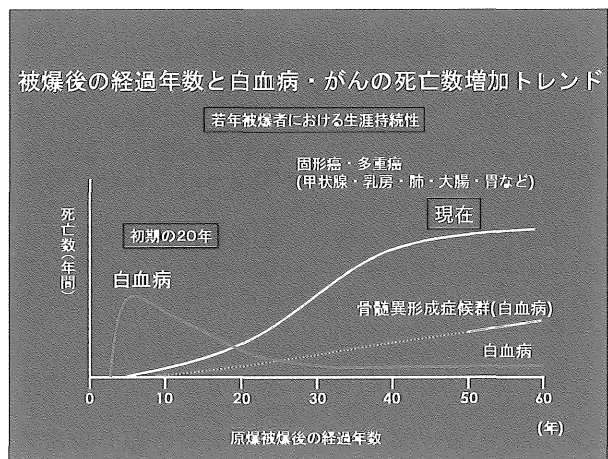
原爆病院は昭和33年、当時、原爆数年後から白血病が近距離被爆者に多発していたため、被爆者の強い要望で長崎市が建築し、運営を赤十字社が担い発足しました。当初は片淵町にあり、昭和57年に茂里町に移転新築しました。国・県・市のから補助金を頂き、医療設備も整った近代的な病院になりました。原爆病院は被爆者にとってなくてはならない病院として信頼を得てきました。はじめ8万人をこえた被爆者人口は現在約5万人までに減少しつつあります。入院・外来とも全患者の約3分の1が被爆者、残りが一般市民であり、主に長崎市を中心とした長崎医療圏の中央部から北半分が診療圏となっています。二次輪番病院として救急医療にも大きな貢献を果たしています。被爆者の病院であり、長崎医療圏の基幹病院でもあるというのが原爆病院の特徴です。

ここ5年間は病診連携に力を入れ、多数の診療機関との連携が常時行われ、自己完結型の病院から地域連携によって患者さんを中心に医療を展開する病院に脱皮しつつあります。

昨年の東日本大震災では、宮城県石巻市地区に救護班を6ヶ月にわたって総数60名を派遣して大きな働きをしました。また福島第一原発事故に伴う福島県の避難地区住民の救護活動にも、放射線管理の立場から人員を派遣し、被ばく医療体制の確立に貢献しています。

今なお続く原爆の人体影響

過去67年にわたって続けられてきた放射線影響研究所（放影研）、長崎大学原爆後障害医療研究施設（原研）、広島大学放射線医科学研究所、および長崎と広島の原爆病院などの研究を綜合すると、原爆被爆者における放射線被ばくによる人体影響は、急性から慢性まで様々ですが、図（1）に示すように半世紀以上にわたって白血病と固形がんが持続してきたことが最大の知見です。特に白血病は初期のピークがいったんは消滅したかに見えましたが、最近の20年間は被爆者の高齢化とともに骨髄異形成症候群（MDS）が増加しつつあり、急性骨髄性白血病に移行する例も約30％あり、白血病の第2のピークが出てきつつある状況です。また固形がんはほぼ全ての臓器にわたって近距離被爆者を中心に発生が続いています。最近5年間の原爆病院の統計を見ると肺癌（約20％）、胃・大腸・肝臓を合わせた消化器癌（17％）、白血病・悪性リンパ腫・多発性骨髄腫をあわせた造血器腫瘍（約16％）が上位を占めています。近年、多重癌が増えてきているのも特徴であります。平均年齢が77歳で、過半数が被爆時には10歳以下の子供であった人々です。これらの若年被爆者の身体の中では放射線被ばくの影響が生涯にわたって持続していることが明らかになってきたと言えます。

図（1）原爆被爆者におけるがんの死亡数の増加（若年被爆者では生涯持続性を意味する）

なぜ持続するのか？

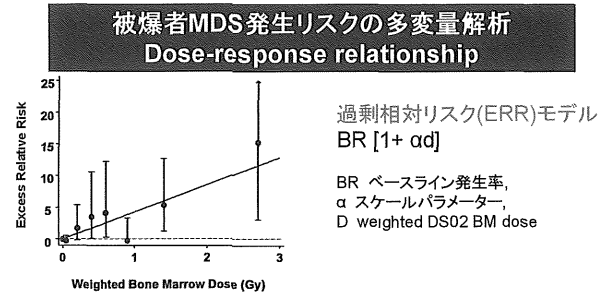
この重要なテーマについては大学の原研の研究グループが鋭意検討をすすめていますが、恐らく1945年に放射線被ばくで傷ついた遺伝子を保有する臓器細胞が生きながらえながら、ついには発がんに至るものと考えられますが、そのような長寿命の細胞は各臓器の幹細胞以外に考えられないと思われます。これを幹細胞標的仮説と呼んでいますが、その証明が文科省のグルーバルCOEプログラムの研究費で進みつつあります。もちろん一般の日本人が曝されている発がん因子（食物・タバコなど）の影響も交絡していると思われます

が、後述するように過剰な発生が被ばく線量に平行して直線的に上昇する事実は、やはり1945年の被ばくが最重要因子であることを示しています。おそらく放射線によって細胞核のゲノム損傷が生じ、遺伝子の不安定性を引き起こし、最終的には癌遺伝子・抑制遺伝子の変異の獲得に至る過程があるものと想定され、ここに研究の焦点が当てられています。

MDSの線量・距離依存性

ほとんどの臓器のがんで被爆距離が2 km以内で直線的に過剰発生が増加しています。多重癌でも同様に距離との関係、被ばく線量との関係が長大原研病理と放影研の研究で明らかにされているところです。ここでは図（2）に、1982～2004年の22年間に原爆病院、大学病院などの市内の主要病院の血液内科で診断したすべてのMDS 796例中、被爆者におけるMDSが151例あり、これから被爆距離と線量（内47名が放射線影響研究所の寿命調査対象集団【LSS】に属しており被ばく線量が計算されています）との関係を明らかにしたデータを提示しました。2 km以内でMDSの過剰発生が直線的に増加し、線量が200 mSvから同様に直線的増加しています。特にMDSの中でも高リスク群と言われる急性白血病に移行しやすいタイプにおいてその傾向が強く出ています。

図（3）に被ばく線量が計算された放影研のLSS集団に属する47例について発生率と線量の直線的関係を示すグラフを提示しました。

図（3）MDSの線量反応

1) 有意なlinear dose response関係が認められた(P<0 001)。

AMLの線量-反応関係でみられたquadratic model (Preston et al)は適合しなかった(P =0 46)

2) 1GyあたりのERR ＝ 4 3 (95%CI, 1 6-9 5)と推定。

AMLのERR 1Svあたり3 3 よりやや高値であったが、linearity patternが異なるため簡単に比較できない。

症例報告「近距離被爆例の多発皮膚癌で観察された遺伝子不安定性」

遺伝子不安定性に陥った細胞では、細胞分裂ごとに傷ついたDNA（遺伝子）を修復しようと多数の修復遺伝子が活性化（転写）され、修復タンパク（酵素）が合成されてきます。これらを蛍光色素でラベルしたモノクロナル抗体で染めますと、1～数個のフォーカスを持つ細胞として観察できます。

図（4）は、最近5年の間に眼瞼、乳房下、頭部の皮膚に異時性に多発した皮膚癌（基底細胞がん）の例ですが、1.1 kmの近距離被爆者です。末梢血を循環するリンパ球の染色体分析で約20%の細胞に核型異常があり、約2 Svの被ばく線量であったことが分りました。その生検標本でがん部位から少し離れた正常形態の部分について53 BPI修復タンパクを染めますと、フォーカス陽性細胞がみられ、遺伝子不安定状態を直接観察できます。

図（5）がその蛍光染色標本ですが、正常形態の皮膚の細胞

図（2）長崎市内で発生した原爆被爆者の骨髄異形成症候群（MDS）発症リスクの被爆距離と被ばく線量との関係

被爆者MDS 病型別発生リスク

病型を2群に分けて距離・線量別発生率をみると、
1.5km以下の集団あるいは1Gy 以上の被爆集団において、
High-risk MDS発生の相対リスクがrow-risk MDSよりも、顕著に高い。

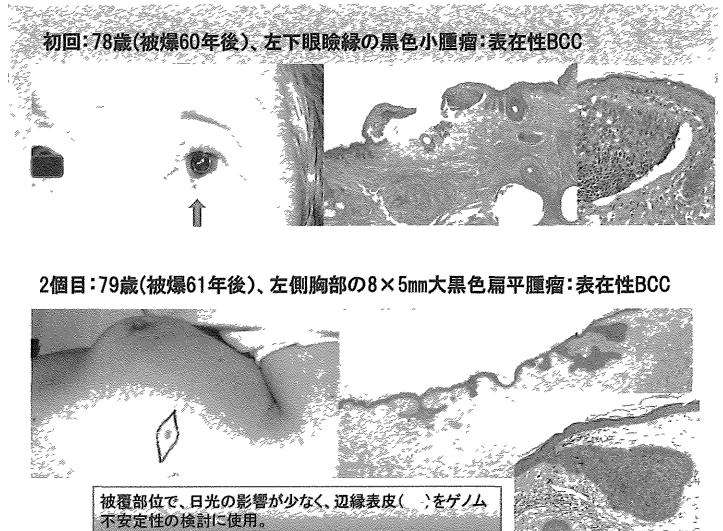
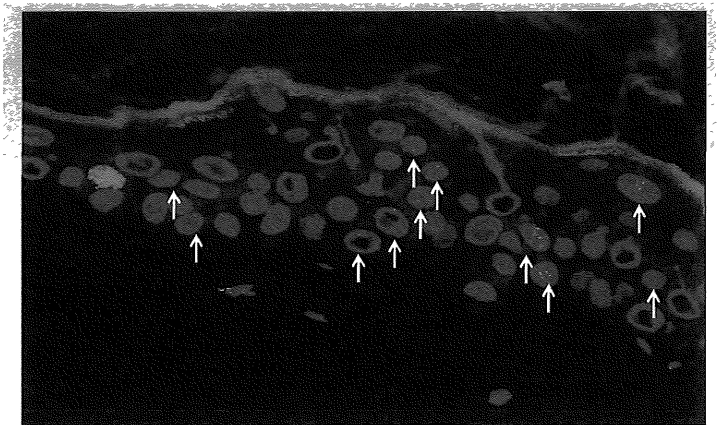
に複数の修復フォーカスを有する細胞（矢印）がかなり多数混じっています（写真は原研病理中島教授の提供)。図（６）にはそのフォーカス細胞の頻度を、対照の遠距離被被爆の２例と比較したデータを示しましたが、大きな差があり、中島教授らがすでに発表しているように原爆病院のこの例でも遺伝子修復中の細胞が全身の皮膚の正常形態の細胞に起こっているものと推定できます。1945年の被爆時に全身の皮膚が放射線で傷害され、皮膚幹細胞のゲノムに傷がつき現在に至って次々に基底細胞がんを発生させていると考えて良い所見です。

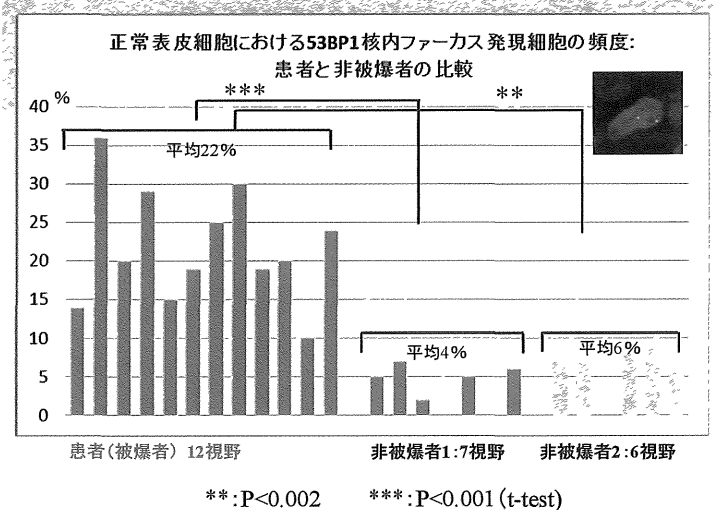
原爆被爆者では、このような正常の臓器幹細胞における遺伝子不安定性は、骨髄細胞、消化管の上皮細胞、肝細胞等に広く存在するものと思われます。このように原爆放射線の究極の人体影響が細胞レベル・遺伝子レベルで今明らかにされつつあります。

被爆２世に遺伝的影響はあるのだろうか？

被ばく２世の遺伝的影響については、親マウスに放射線を照射すると、仔マウスに奇形と癌の頻度が上がるという有名な実験（大阪大学野村大成教授）に端を発して、これが広く被爆者１世と２世の間に情報として広まったため、心配する人が少なくないのです。最近の動物実験ではマウスの種類を変えると遺伝的影響が見られない場合もあることが分かってきており、生殖細胞におけるゲノム損傷の修復能力に動物種で強弱があり、異なった実験結果が得られるものと理解されつつあります。果たして人間ではどうか？

過去50年以上にわたって、放影研が数次にわたって親の被ばく線量が判っている被爆２世を対象に白血病、固形癌、奇形の発生頻度を調べてきていますが、対照集団（原爆時広島・長崎にいなかった住民の子供達）に比べ、有意の過剰な発生は観察されていません。ただし観察症例数が必ずしも多くないことから、２世には白血病・癌が過剰発生しないと断定するには時期尚早

図（４）距離離被爆者に見られた多発性皮膚がん（基底細胞がん）

図（５）正常形態の部位における皮膚細胞のフォーカスの観察（53BPI 染色法）

患者BCC辺縁正常表皮の53BPI蛍光抗体法所見（×1000）
53BP1核内フォーカスを有する核が多数みられる。

図（６）正常表皮細胞におけるフォーカス形成細胞の比率：近距離被爆者と遠距離被爆者の比較

であるとする、慎重な発表がなされてきました。これから２世の人たちはがん年齢にさしかかってきます。放影研では大規模調査を今後も継続させることになっています。

被ばく２世は広島で約12万人、長崎では約７万人程度いると思われますが、遺伝的影響が証明されないことから、国としての医療費の補助は健診のみにとどまっています。

ところで昨年の原爆後障害研究会（長崎）で、広島大学名誉教授の鎌田七男先生が、昭和20～30年代のデータを詳細に解析し、両親が被爆者であった子供のうち第１子に白血病が多く出ている可能性をはじめて発表し、各方面から注目されています。長崎でも追試の必要性が出てきています。

原爆病院のこれから

現在、原爆病院も築30年となり、老朽化が著しくなっています。また耐震建築の基準を満たしていないため、災害医療支援病院の指定を受けることができません。そこで病院の建築基本計画の検討を開始しているところです。診療の実態からすると、原爆被爆者医療で癌・白血病が依然として多いこと、一般住民においても癌が多い状況に鑑みて、癌センター機能を充実させる方向がひとつまとめられつつあります。一方、整形外科疾患、リウマチ・膠原病、循環器疾患、眼科疾患、糖尿病・代謝疾患、婦人科疾患、泌尿器科疾患など成人病・老年病の比重も相当に高く、癌センターと成人病センターの性格を併せ持つ病院の将来の姿か浮かんで来ています。今後建設資金については、国・県・市との協議も必要となってくるでしょう。５年以内にこのような新病院構想が実現できればと、現在、病院職員一丸となって計画を練っているところです。

被爆者の減少は長崎医療圏への影響必至

シミュレーションすると今後25年間で被爆者人口は１万人を切ることが予測されています。被爆者人口の減少は長崎医療圏においては大きな問題をはらんでいます。原爆被爆者の医療費に投じられる国の補助金は巨額であり、これからはこれが急速に目減りして行くことになります。原爆被爆者の大半が子供の時に被ばくした人々になってきた現在、近距離被爆者では依然として癌（多重がんを含む）・白血病（MDSを含む）が多く、最近では心筋梗塞や脳血管障害も被ばく線量に比例して増えてきています。また被爆２世が今後、直接被爆者と同じような医療費の補助を受けることができるようになるかは全く予想がつきません。このような重要な時期を、被爆者人口の減少という局面で、どのように乗り越えて被爆医療の充実を図るかが、これからの原爆病院の大きな課題と言ってよいでしょう。

最後に長崎県医師会員の皆様からこれまでに原爆病院に寄せられた信頼とご支援に対して、心よりの御礼を述べさせていただきます。

information

在宅酸素療法における火気の取扱いの注意喚起について

冬季は火気の使用が多くなりますので、在宅酸素療法を受けている患者さんやその家族等に対し、次の点に留意されるよう注意喚起をお願いいたします。

⑴高濃度の酸素を吸入中に、たばこ等の火気を近づけるとチューブや衣服等に引火し、重度の火傷や住宅の火災の原因となること。

⑵酸素濃縮装置等の使用中は、装置の周囲２ｍ以内に、火気を置かないこと。
特に酸素吸入中は、たばこを絶対に吸わないこと。

⑶火気の取扱いに注意し、取扱説明書のとおり正しく使用すると、酸素が原因でチューブや衣服等が燃えたり、火災になることはないので、過度に恐れることなく、医師の指示どおり酸素を吸入すること。